

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number: H05-506397

(43)Date of publication of application: 22.09.1993

(21)Application number: H03-503964

(22)Date of application: 11.02.1991

(54)Title: AQUEOUS PHOSPHOLIPID VESICLE DISPERSION, PROCESS FOR ITS MANUFACTURE AND USE THEREOF

(57)Abstract

Aqueous phospholipid dispersion, whose membranes are formed from a mixture of phosphatidylcholine and a specific phospholipid basic substance, provide a particularly favourable loading of the vesicle membrane with lipophilic substances. The vesicle dispersions prepared according to a particular method can be used for pharmaceutical and cosmetic compositions.

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公表

⑫ 公表特許公報(A)

平5-506397

⑬ 公表 平成5年(1993)9月22日

⑭ Int.Cl.⁹

識別記号

庁内整理番号

審査請求 未請求

予備審査請求 有

部門(区分) 2(1)

B 01 J 13/02
A 61 K 7/00

T

9165-4C
8317-4G

B 01 J 13/02

Z※

(全 7 頁)

⑯ 発明の名称 リン脂質小胞の水性懸濁液、その製造法及びその使用

⑰ 特 願 平3-503964

⑱ 出 願 平3(1991)2月11日

⑲ 翻訳文提出日 平4(1992)8月21日

⑳ 国際出願 PCT/EP91/00267

㉑ 国際公開番号 WO91/12794

㉒ 国際公開日 平3(1991)9月5日

優先権主張 ㉓ 1990年2月23日 ㉔ ドイツ(DE) ㉕ P4005711.9

⑳ 発 明 者 ラウテンシュレーガー、ハン ドイツ連邦共和国、デー5024・ブルハイム・3、ノイザー・ガツ
ス・ハイナー セ・50

㉑ 出 願 人 ナッターマン・アー・ウント・ ドイツ連邦共和国、デー5000・ケルン・30、ナッターマンアレ
コンパニ・ゲーエムペーハー ー・1

㉒ 代 理 人 弁理士 川口 義雄 外3名

㉓ 指 定 国 AT(広域特許), BE(広域特許), CA, CH(広域特許), DE(広域特許), DK(広域特許), ES(広域特許), FR(広域特許), GB(広域特許), GR(広域特許), IT(広域特許), JP, LU(広域特許), NL(広域特許), SE(広域特許), US

最終頁に続く

請求の範囲

1. 以下の組成:

ホスファチジルエタノールアミン15~25重量%,

ホスファチジルイノシトール15~25重量%,

ホスファチジン酸15~25重量%,

ホスファチジルコリン15~0重量%,

油0~1重量%, 及び

レシチン中に通常知見される随伴物質40~24重量%

(全重量の合計は100重量%である)を有するリン脂質基礎物質の混合物10~30重量%;

ホスファチジルコリン10~40重量%; 及び

親脂性物質30~80重量%から小胞の膜となり、且つ

小胞懸濁液が全重量の35.0~99.7重量%の水を含むことを特徴とする、リン脂質小胞、水及び、必要により無機及び/または有機電解質を含む小胞の水性懸濁液。

2. 小胞懸濁液が、

無機及び/または有機塩基0.1~5重量%及び/または、

無機及び/または有機電解質0.1~5重量%

を含むことを特徴とする請求項1に記載の水性分散液。

3. 親脂性物質が油であることを特徴とする請求項1に記

載の水性小胞懸濁液。

4. 以下の組成:

ホスファチジルエタノールアミン15~25重量%,

ホスファチジルイノシトール15~25重量%,

ホスファチジン酸15~25重量%,

ホスファチジルコリン15~0重量%,

油0~1重量%, 及び

レシチン中に通常知見される随伴物質40~24重量%

のリン脂質基礎物質0.1~20重量部を、温度10℃~80℃で、0.1~20重量部のホスファチジルコリンを添加した水99.7~35重量部に分散させ、親脂性物質0.1~25重量部を配合し、必要により懸濁液のpHを無機または有機塩基で5~8の値に調節し、必要により、無機及び/または有機電解質を添加して所望の浸透圧に調節し、次いで全部で5~60分の均質化時間で均質混合することを特徴とする小胞形成物質を水中に分散させることによる、請求項1~3のいずれか1項に記載の小胞の水性懸濁液の製造法。

5. ホスファチジルコリンを、油含有百分の状態の純物質として、またはホスファチジルコリンの他に油含有著しくは親脂性物質を有する成分として加えることを特徴とする

明 細 書

リン脂質小胞の水性懸濁液、その製造法及びその使用

本発明は、リン脂質小胞の水性懸濁液、その製造法及びその薬品または化粧品に於ける使用に関する。

リボソームは小胞であり且つ非常に多量の構造を有し得る。製造法に依存して、膜構造及び直径約15〜3500nmを有する単ラメラ小胞、オリゴラメラ小胞、多重ラメラ小胞または融合体(fused bodies)に区別し得る。

一般的に、リボソームは、天然、半合成または合成リン脂質から製造され、主成分は通常ホスファチジルコリンである。他の成分は、通常ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール及びホスファチジン酸である。その脂肪酸組成により、不飽和(天然)、部分水素化リン脂質と水素化リン脂質とを識別することができる。この問題は、E.P.Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Verlag Editio Cantor, Aulendorf 1989, pp744-746で論評されている。

これらの文献に於いて、Lautenschlägerらは、化粧品中の大豆リン脂質由来のリボソームの重要性に関して強調しているのに対し[Seifen-Öle-Fette-Wachse 114(1988), 531-534]、Skoza及びPapahadjopoulosは、特定のリン脂質小

請求項4に記載の小胞懸濁液の製造法。

6. 必要により、これらの組成物に添加剤を添加すること
を特徴とする医薬的または化粧品組成物に請求項1〜5の
いずれか1項に記載の小胞の水性懸濁液を使用する方法。

7. スキンケア用化粧品組成物を製造するための請求項6
に記載の使用法。

胞の製造の詳細な説明を提供している(Ann. Rev. Biophys. Bioeng. 1980, 9, 467-476)。

しかしながら、本発明は、上記の文献を組み合わせても
達せし得ない。

生物学的な細胞と同様の方法で、リボソームは、小胞内部の容積に水溶性物質を、膜には両親媒性及び親脂性物質を吸収することができる(充填したリボソーム)。挿入の充填の場合、リボソームを配合物の他の成分と混合する時充填した物質は膜と強く結び付いたままであるので、経験的に化粧品及び医薬品でのリボソームの適用にとっては、膜に充填の方が小胞内部の容積に充填するよりも重要であることが知見された。リボソームの内部容積に配置されている水溶性物質の場合、特に低分子量物質の場合には水の添加によってさえ減損してしまうだろうと予測され得る。

現在まで使用可能なリボソームは、前述の特性にも拘わらず重大な欠点を有する。

1. 通常使用した物質(主に高純度ホスファチジルコリン)が高純度であること及び使用した製造法が複雑であることにより、従来の組成のリボソームは、やや好ましくない特性を有する通常のエマルジョンよりも膜分高価である。

2. 従来の組成のリボソームは、親脂性物質に対し限定された貯蔵能しか有していない。不飽和リン脂質から形成したリボソームは、トリグリセリド約10〜30重量%を含有し得るが、(乾燥物質中)10%のリボソーム成分を含む高濃度リボソーム懸濁液に関してさえ、出来上がった配合物中に、トリグリセリドの最終濃度がたったの1〜3%しかないということを意味する。対照的に10〜20%の親脂性成分濃度は、匹敵する水中油形エマルジョンにとって標準である。

従って本発明の目的は、そのリン脂質膜量が特に親脂性物質を充填するのに好適な、小胞の水性懸濁液を提供することである。

この目的は、小胞の膜が、ホスファチジルコリン10〜40重量部、親脂性物質30〜80重量部及びリン脂質基礎物質(basic substances)10〜30重量部の混合物からなり、且つリン脂質基礎物質は、以下の組成：
ホスファチジルエタノールアミン15〜25重量%、
ホスファチジルイノシトール15〜25重量%、
ホスファチジン酸15〜25重量%、
ホスファチジルコリン15〜0重量%、
油0〜1重量%、及び

レシチン中に通常知見される随伴物質 (accompanying substances) 40~24重量%

(全量の合計は100%である)を有し且つ、小胞懸濁液は、全重量に対し水35.0~59.7%を含むことを特徴とする。リン脂質小胞、水及び必要により、無機及び/または有機電解質を含む水性小胞懸濁液により造成される。

出来上がった混合物を生理学的なpH及び生理学的浸透圧に調節するために、この懸濁液に無機塩基及び/または有機塩基0.1~5重量%及び無機及び/または有機電解質0.1~5重量%も添加し得る。

良好な生理学的相溶性とするために、pH値を5~8、好ましくは6.5~7に調節する。浸透圧の範囲は150~450 osmol/L、好ましくは250~350 osmol/Lである。

親脂性物質は、小胞膜により特に十分に保持される。従って、この膜は、ビタミンE、レチノイド、ステロイド、親脂性及び両親媒性の活性物質、植物性及び動物性油、ラジカル捕捉剤並びにUV吸収剤を充填し得る。特に油は、好ましい親脂性物質である。

特に親脂性活性物質としては、植物性及び動物性油が、化粧品分野での最適なスキングア、特に乾燥肌のトリート

メントに重要である。例えば、アトピー性皮膚炎の治療に

使用するポリ不飽和油 (polyunsaturated oil) の場合 [H.P. Nissen, M.Mehrmann, U.Kroll及びH.W.Kreyssel, Fac.Sci. Technol.90(7), 268-271(1988)]、皮膚への分配及び浸透は、非常に重要である。このような理由から、リボソームは、皮膚への分配及び浸透に対し理想的な担体系である。

リン脂質膜により多く充填させると、トリグリセリドをより高濃度で取り込み易いという傾向がある。

この膜に実質的に充填すると、本発明による小胞分散液を医薬的及び化粧品配合物に使用することが可能になる。これらは、活性成分ばかりでなく、このような組成で通常使用される添加剤も取り込み得る。

本発明により、水性リン脂質小胞、水及び任意の無機及び/または有機電解質を含む小胞分散液を、リン脂質を水中に分散させることにより製造する。本方法は、以下の如く実施する。以下の組成:

ホスファチジルエタノールアミン15~25重量%、

ホスファチジルイノシトール15~25重量%、

ホスファチジン酸15~25重量%、

ホスファチジルコリン15~0重量%、

油0~1重量%、及び

レシチン中に通常知見される随伴物質40~24重量%

(各組成の合計は100%である)を有する。

基礎物質は、粗レシチン百分のエタノール抽出により製造され、抽出後残渣を粗レシチンにとってありふれた脱油方法 (例えば、H.Pardue, Die Pflanzen-Lecithine, Verlag für chemische Industrie, Augsburg 1988) にかけることにより製造した無色から淡ページの粒状固体で、それ故、非常に経済的である。

「天然の出現物質」であるため、基礎物質の組成は非常に様々であり、これは製造した分散液のpHや浸透圧にも影響し得る。従って、分散液のpH範囲を、リン脂質に対し最適な6~7、好ましくは6.5に塩基 (例えば、医薬または化粧品に通常使用される水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、トリエタノールアミンなど) で調節するのが好適であり、次いで好適な電解質を添加することにより所望の150~450、好ましくは250~350 osmol/Lの生理学的浸透圧に調節する。好ましい電解質は、アルカリ金属塩 (例えば、塩化ナトリウム、硫酸ナトリウム及び他の硫酸塩、塩化物並びにリン酸塩など) である。懸濁液は、浸

油0~1重量%、及び
レシチン中に通常知見される随伴物質40~24重量%
のリン脂質ベース (phospholipid base) 0.1~20重量部を、
温度10℃~80℃で水99.7~35重量部に分散させ、ホスファチジルコリン0.1~20重量部を配合し、親脂性物質0.1~25重量部を添加し、次いで必要により、懸濁液のpH値を無機または有機塩基を添加することにより5~8に調節し、必要により、懸濁液を無機及び/または無機電解質を添加することにより所望の浸透圧に調節し、次いで全部で5~80分均質化する。

本発明の方法に於いて、ホスファチジルコリンは、油含有百分の状態で、または油含有若しくは親脂性物質を含む成分中に、精製物質として添加し得る。

基礎物質は、(ホスファチジルコリンに対し)特に高濃度の随伴リン脂質を含むリン脂質混合物からなり、以下の組成:

ホスファチジルエタノールアミン15~25重量%、

ホスファチジルイノシトール15~25重量%、

ホスファチジン酸15~25重量%、

ホスファチジルコリン15~0重量%、

特表平5-506397 (4)

常のクエン酸塩またはリン酸塩緩衝液により所望の浸透圧にすることもできる。

当然、意図する配合物の目的達成を促進し且つ配合物と相溶性の他のイオン性添加剤も使用し得る。特に化粧品品の製造に於いて、乳酸の塩及びピロリドンカルボン酸の塩を天然の保湿因子の成分として配合し得る。

懸濁液の製造温度は、配合物の物理的特性に殆ど影響を与えない。従って、室温または10〜80℃の温度範囲での操作が都合が良い。これは、微生物の汚染を低減させるために通常温度範囲70〜80℃を使用し得ることを意味する。所望によりこの系は、より低温またはより高温でも進行し得る。

本方法は、小胞を製造するために慣用の添加剤(例えば、コレステロール、グリセロール、リン酸ジセチルなど)を全く添加する必要がなく且つ、生理学的に相溶性の成分だけが必要であるというさらに有用な長所を有する。

基礎物質の割合、ホスファチジルコリン及び油(または他の任意の化粧品品、医薬的若しくは工業的に興味深いリン脂質物質)の割合は、以下の範囲内:

基礎物質 0.1〜20.0%

Wache 114(14), 531(1988)]との優秀なスキン-ケア特性を併有する。従って、記載の製品は、日々の顔及びボディのケア、特に乾燥肌のトリートメント、肌の傷の治療、及び皮膚のより深い層での基質リノール酸量の再構成に成功裏に使用し得る。

実施例で使用した基礎物質は、以下の組成を有していた(源:大豆)。

ホスファチジルエタノールアミン	20.2重量%
ホスファチジルイノシトール	19.4重量%
ホスファチジン酸	22.0重量%
ホスファチジルコリン	10.8重量%
N-アシルセファリン	2.3重量%
リソレシチン	1.0重量%未満
油	1.0重量%未満
レシチンに通常伴う他の物質	100重量%になるまでの量

実施例 1

基礎物質5g及びホスファチジルコリン(Phospholipon 90:登録商標)7gの混合物を、高性能攪拌機(例えば、回転子-固定子ベースの溶解機-攪拌機または高圧ホモジナイザ

ホスファチジルコリン 0.0〜20.0%

脂溶性物質(例えば、油) 0.0〜25.0%

を変動し得る。

これらの表から、基礎物質だけでも小胞を製造でき、且つホスファチジルコリンを添加しなくても脂溶性物質と混合し得ることが明らかである。他方、基礎物質とホスファチジルコリンの所与の割合は脂溶性物質(油)の最大量に対応し、この割合が高いほど本発明の目的達成は可能となる。さらに、『画分; fractions』の形態で、即ち濃縮状態でホスファチジルコリンを添加し得るので、純物質として添加する必要は全くないことが知見された。このような『画分』は、市販で入手可能であり、多量の油(25〜75%)を含んでいる。この油成分は、通常、大豆、ヒマワリ、アザミまたは菜種油である。他方、ホスファチジルコリン及び油の『混合物; compounds』、または『画分』及び油は、これらがより取り扱い易いため添加される。

このようにして製造された化粧品配合物は、リン脂質(レシチン)と、優秀な分配及び皮膚浸透性を同時に有する化粧品で通常使用される天然油または他の脂溶性薬剤 [H. Lautenschläger, J. Röding 及び H. Ghyozy, Seifen, Öle, Fette,

ーなど)を使用して水82.14g中に均質化させた。次いで大豆油20gをこの懸濁液中に攪拌し、混合物をもう1度均質化し、塩化ナトリウム0.73g及び水5gを添加して、さらに均質化して生理学的浸透圧を調節した。懸濁液を濾過し、所望により、貯蔵性を高めるために防腐剤で処理してもよい。

このようにして形成した小胞の平均粒径は(レーザー拡散法で測定して)420nmであった。

この実施例により、比較的少量のホスファチジルコリンを含む場合でさえ出来上がった配合物中に約20%の量の油を含ませることが可能であることを示している。ホスファチジルコリン量が通常使用する約半分であっても、油濃度は、従来のリボソーム濃度の6倍も高かった。

この懸濁液は、医薬及び化粧品の製造に通常使用する実質的に全種類の攪拌機を使用して製造し得る。製造した小胞は、使用した攪拌機、(5〜60分であり得る)攪拌時間に依存して大きくも小さくもなる。通常小胞の粒径は、100〜500nmであるが、100nm以下であってもよい。

実施例 2

基礎物質5g及びホスファチジルコリン(Phospholipon

特表平5-506397 (5)

90:登録商標)5gの混合物を、高性能攪拌機を使用して水80g中に均質分散させた。この懸濁液を少量の水酸化ナトリウムで中性(pH7)とし、マツヨイグサ油15gを混合物に添加して攪拌してもう1度均質化し、クエン酸ナトリウムによりその浸透圧を生理学的浸透圧に調節して、さらに均質化した。この懸濁液を濾過し、所望により、貯蔵性を高めるために好適な防腐剤を添加した。

平均粒径は、210nmであった(レーザー拡散法)。

実施例3

基礎物質5gの水80g中の懸濁液を、高性能攪拌機で均質化することにより製造した。この懸濁液中に、50%ホスファチジルコリン及び50%油(主成分は、アザミ油;市販名:Phosal 50 SA;登録商標)の「混合物」15gを攪拌し、混合物を少量の水酸化ナトリウムでpH6.5~7に調節し、再び均質化して、最終的に均質化しながら少量の塩化ナトリウムを添加して医薬的浸透圧に調節した。この懸濁液を濾過し、所望により、貯蔵性を高めるために好適な防腐剤で処理した。

平均粒径は、251nmであった(レーザー拡散法)。

実施例3に記載の方法では当然、「混合物」は、他の所望

ナジルコリン(Phospholipon 90:登録商標)7g、ホホバ油10g(Dragoco)及びビタミンE酢酸塩(Rhône-Poulenc)0.2gを添加した。懸濁液を、リン酸二水素カリウム0.7g、リン酸二水素ナトリウム・12水和物0.9g($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$)及び水5gの混合物で緩衝させ、再びしばらくの間均質化させた。これをpH6.5に調節した。小胞のサイズは493nmであり、浸透圧は287 mOsmolであった。次いで、プロピレングリコール5g及びphenonip(NIPA)0.5gの溶液を防腐剤として添加し、キサンタンガム(Rhodigel 200:登録商標)1gを増粘剤として添加し、香料油0.1gを香料として添加した。最後に、出来上がった混合物をもう1度均質化し、製品をチューブに詰めた。

の油または活性成分濃度を達成するために、基礎物質の懸濁液に添加する前に、アザミ油、他の油または脂溶性化粧品若しくは医薬的に活性な成分で希釈してもよい。このようにして製造した懸濁液は、化粧品スキンケア配合物の以下の例に例示したように医薬的、化粧品及び工業的製品の製造に直接使用し得る。

実施例4

実施例1で得られた懸濁液のサンプル100gを真空中に配置し、激しく攪拌しながらキサンタンガム(Rhodigel 200:登録商標)0.5gで処理し、粘度が非常に高くなったら、さらに攪拌してスキンケア製品を仕上げた。

実施例4に記載の方法の場合には当然、通常の相溶性の化粧品添加物及び活性成分(例えば、酸化防止剤、防腐剤、ゲル形成剤、粘度付与剤、香料、ビタミンなど)を添加し、当業界で公知の方法により製品としてもよい。

実施例5は、リボソームクリームの典型的製造法を例示する。

実施例5

高性能攪拌機を使用して、基礎物質5gを水84.8g中に均質分散させた。均質化を継続しながら、連続してホスファ

要約

ホスファチジルコリンと特定のリン脂質基礎物質との混合物から製造されるその小胞の膜が、脂溶性物質を特に好ましく充填する、小胞の水懸濁液を提供する。本方法により製造した小胞懸濁液は、医薬及び化粧品組成物に使用し得る。

International Application No. **PCT/EP 91/00267**

Form PCT/ISA/210 (revised March 2003)Form PCT/ISA 210(ongoing sheet) (January 2005)

EP 9100267
SA 44044

This survey lists the present known members relating to the present documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file as of 20/06/71. The European Patent Office is in no way liable for those particulars which are merely given for the purpose of information.

USING PRACTICE QUESTIONS

For more details about this journal, see *Official Journal of the European Patent Office*, No. 12/85.

第1頁の続き

⑤Int. Cl. ¹		識別記号	庁内整理番号
A 61 K	7/00	E	9165-4C
		W	9165-4C
	7/48	F	9051-4C
	8/127	D	7329-4C
	47/24		7433-4C
⑥発明者	レーディング, ヨアヒム	ドイツ連邦共和国、デー-5000・ケルン・1、バイセンブルガーシ ユトラーセ・33	
⑥発明者	ギツイー, ミクロス	ドイツ連邦共和国、デー-5000・ケルン・41、イム・ラブスフェル ト・23	

⑫ 公表特許公報 (A)

平5-506397

⑬ 公表 平成5年(1993)9月22日

⑭ Int. Cl.³
B 01 J 13/02
A 61 K 7/00

識別記号

庁内整理番号

審査請求 未請求
予備審査請求 有

部門 (区分) 2 (1)

T

9165-4C
8317-4G

B 01 J 13/02

Z *

(全 7 頁)

⑮ 発明の名称 リン脂質小胞の水性懸濁液、その製造法及びその使用

⑯ 特 願 平3-503964

⑰ 翻訳文提出日 平4(1992)8月21日

⑱ 出 願 平3(1991)2月11日

⑲ 国際出願 PCT/EP91/00267

⑳ 国際公開番号 WO91/12794

㉑ 国際公開日 平3(1991)9月5日

優先権主張 ㉒ 1990年2月23日 ㉓ ドイツ (DE) ㉔ P4005711.9

㉕ 発 明 者 ラウテンシュレーガー、ハン ドイツ連邦共和国、デー-5024・ブルハイム・3、ノイサー・ガッ
ス・ハイナール セ・50

㉖ 出 願 人 ナッターマン・アー・ウント・ ドイツ連邦共和国、デー-5000・ケルン・30、ナッターマンアレ
コンパニ・ゲーエムペーハー ー・1

㉗ 代 理 人 弁理士 川口 義雄 外3名

㉘ 指 定 国 AT (広域特許), BE (広域特許), CA, CH (広域特許), DE (広域特許), DK (広域特許), ES (広域特許), FR (広域特許), GB (広域特許), GR (広域特許), IT (広域特許), JP, LU (広域特許), NL (広域特許), SE (広域特許), US

最終頁に続く

請求の範囲

1. 以下の組成:

ホスファチジルエタノールアミン15~25重量%,

ホスファチジルイノシトール15~25重量%,

ホスファチジン酸15~25重量%,

ホスファチジルコリン15~0重量%,

油0~1重量%, 及び

レシチン中に通常知見される随伴物質40~24重量%

(全重量の合計は100重量%である)を有するリン脂質高凝物質の混合物10~30重量%;

ホスファチジルコリン10~40重量%; 及び

親脂性物質80~80重量%から小胞の膜となり、且つ

小胞懸濁液が全重量の95.0~99.7重量%の水を含むことを特徴とする、リン脂質小胞、水及び、必要により無機及び/または有機電解質を含む小胞の水性懸濁液。

2. 小胞懸濁液が、

無機及び/または有機塩基0.1~5重量%及び/または、

無機及び/または有機電解質0.1~5重量%

を含むことを特徴とする請求項1に記載の水性分散液。

3. 親脂性物質が油であることを特徴とする請求項1に記

載の水性小胞懸濁液。

4. 以下の組成:

ホスファチジルエタノールアミン15~25重量%,

ホスファチジルイノシトール15~25重量%,

ホスファチジン酸15~25重量%,

ホスファチジルコリン15~0重量%,

油0~1重量%, 及び

レシチン中に通常知見される随伴物質40~24重量%

のリン脂質高凝物質0.1~20重量部を、温度10℃~80℃で、0.1~20重量部のホスファチジルコリンを添加した水99.7~35重量部に分散させ、親脂性物質0.1~25重量部を配合し、必要により懸濁液のpHを無機または有機塩基で5~8の値に調節し、必要により、無機及び/または有機電解質を添加して所望の浸透圧に調節し、次いで全部で5~60分の均質化時間で均質混合することを特徴とする小胞形成物質を水中に分散させることによる、請求項1~3のいずれか1項に記載の小胞の水性懸濁液の製造法。

5. ホスファチジルコリンを、油含有部分の状態の純物質として、またはホスファチジルコリンの他に油含有著しくは親脂性物質を有する成分として加えることを特徴とする

請求項4に記載の小胞懸濁液の製造法。

6. 必要により、これらの組成物に添加剤を添加すること
を特徴とする医薬的または化粧品組成物に請求項1～5の
いずれか1項に記載の小胞の水性懸濁液を使用する方法。

7. スキンケア用化粧品組成物を製造するための請求項6
に記載の使用法。

胞の製造の詳細な説明を提供している (Ann. Rev. Biophys.
Bioeng. 1980, 9, 467-476)。

しかしながら、本発明は、上記の文献を組み合わせても
連想し得ない。

生物学的な細胞と同様の方法で、リボソームは、小胞内
部の容積に水溶性物質を、膜には両親媒性及び親脂性物質
を吸収することができる(充填したリボソーム)。膜への充
填の場合、リボソームを配合物の他の成分と混合する時充
填した物質は膜と強く結び付いたままであるので、経験的
に化粧品及び医薬品でのリボソームの適用にとっては、膜
に充填する方が小胞内部の容積に充填するよりも重要であ
ることが知見された。リボソームの内部容積に配置されて
いる水溶性物質の場合、特に低分子量物質の場合には水の
添加によってでさえ減損してしまうだろうと予測され得る。

現在まで使用可能なリボソームは、前述の特性にも拘わ
らず重大な欠点を有する。

1. 通常使用した物質(主に高純度ホスファチジルコリン)
が高純度であること及び使用した製造法が複雑であること
により、従来の組成のリボソームは、やや好ましくない特
性を有する通常のエマルジョンよりも幾分高価である。

明 細 書

リン脂質小胞の水性懸濁液、その製造法及びその使用

本発明は、リン脂質小胞の水性懸濁液、その製造法及び
その薬品または化粧品に於ける使用に関する。

リボソームは小胞であり且つ非常に多種類の構造を有し
得る。製造法に依存して、膜構造及び直径約15～3500nmを
有する単ラメラ小胞、オリゴラメラ小胞、多重ラメラ小胞
または融合体(fused bodies)に区別し得る。

一般的に、リボソームは、天然、半合成または合成リン
脂質から製造され、主成分は通常ホスファチジルコリンで
ある。他の成分は、通常ホスファチジルエタノールアミン、
ホスファチジルイノシトール及びホスファチジン酸である。
その脂肪酸組成により、不飽和(天然)、部分水素化リン脂
質と水素化リン脂質とを鑑別することができる。この問題は
H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie,
Kosmetik und angrenzende Gebiete, Verlag Editio
Cantor, Aulendorf 1989, pp744-748で論評されている。

これらの文献に於いて、Lautenschlägerらは、化粧品中
の大豆リン脂質由来のリボソームの重要性に関して強調し
ているのに対し[Seifen-Öle-Fette-Wachse 114(1988), 531
-534]、Skoza及びPapahadjopoulosは、特定のリン脂質小

2. 従来の組成のリボソームは、親脂性物質に対し限定さ
れた貯蔵能しか有していない。不飽和リン脂質から形成し
たリボソームは、トリグリセリド約10～30重量%を含有し
得るが、(乾燥物質中)10%のリボソーム成分を含む高濃度
リボソーム懸濁液に関してさえ、出来上がった配合物中に、
トリグリセリドの最終濃度がたったの1～3%しかないとい
うことを意味する。対照的に10～20%の親脂性成分濃度
は、匹敵する水中油形エマルジョンにとって標準である。

従って本発明の目的は、そのリン脂質濃度が特に親脂性
物質を充填するのに好適な、小胞の水性懸濁液を提供する
ことである。

この目的は、小胞の膜が、ホスファチジルコリン10～40
重量部、親脂性物質30～80重量部及びリン脂質基礎物質
(basic substances)10～30重量部の混合物からなり、且つ
リン脂質基礎物質は、以下の組成：

ホスファチジルエタノールアミン15～25重量%、

ホスファチジルイノシトール15～25重量%、

ホスファチジン酸15～25重量%、

ホスファチジルコリン15～0重量%、

油0～1重量%、及び

レシチン中に通常知見される随伴物質(associated substances)40~24重量%

(全量の合計は100%である)を有し且つ、小腸懸濁液は、全重量に対し水95.0~99.7%を含むことを特徴とする、リン脂質小胞、水及び必要により、無機及び/または有機電解質を含む水性小腸懸濁液により達成される。

出来上がった混合物を生理学的なpH及び生理学的浸透圧に調節するために、この懸濁液に無機塩基及び/または有機塩基0.1~5重量%及び無機及び/または有機電解質0.1~5重量%も添加し得る。

良好な生理学的相溶性とするために、pH値を5~8、好ましくは6.5~7に調節する。浸透圧の範囲は150~450m osmol/L、好ましくは250~350m osmol/Lである。

親脂性物質は、小腸膜により特に十分に保持される。従って、この膜は、ビタミンE、レチノイド、ステロイド、親脂性及び両親媒性の活性物質、植物性及び動物性油、ラジカル捕捉剤並びにUV吸収剤を充填し得る。特に油は、好ましい親脂性物質である。

特に親脂性活性物質としては、植物性及び動物性油が、化粧品分野での最適なスキンケア、特に乾燥肌のトリート

メントに重要である。例えば、アトピー性皮膚炎の治療に

使用するポリ不飽和油(polyunsaturated oil)の場合[H.P. Nissen, M. Wehrmann, U. Kroll及びH.W. Kreysel, Fac. Sci. Technol. 90(7), 268-271(1988)]、皮膚への分配及び浸透は、非常に重要である。このような理由から、リポソームは、皮膚への分配及び浸透に対し理想的な担体系である。

リン脂質膜壁により多く充填させると、トリグリセリドをより高濃度で取り込み易いという傾向がある。

この膜に実質的に充填すると、本発明による小胞分散液を医薬的及び化粧品配合物に使用することが可能になる。これらは、活性成分ばかりでなく、このような組成で通常使用される添加剤も取り込み得る。

本発明により、水性リン脂質小胞、水及び任意の無機及び/または有機電解質を含む小胞分散液を、リン脂質を水中に分散させることにより製造する。本方法は、以下の如く実施する。以下の組成:

ホスファチジルエタノールアミン15~25重量%,

ホスファチジルイノシトール15~25重量%,

ホスファチジン酸15~25重量%,

ホスファチジルコリン15~0重量%,

油0~1重量%, 及び

レシチン中に通常知見される随伴物質40~24重量%

(各組成の合計は100%である)を有する。

基礎物質は、粗レシチン百分のエタノール抽出により製造され、抽出後残液を粗レシチンにとってありふれた脱油方法(例えば、H. Pardun, Die Pflanzen-lectithine, Verlag für chemische Industrie, Augsburg 1988)にかけることにより製造した無色から淡ページの粒状固体で、それ故、非常に経済的である。

「天然の出発物質」であるため、基礎物質の組成は非常に様々であり、これは製造した分散液のpHや浸透圧にも影響し得る。従って、分散液のpH範囲を、リン脂質に対し最適な6~7、好ましくは6.5に塩基(例えば、医薬または化粧品に通常使用される水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、トリエタノールアミンなど)で調節するのが好適であり、次いで好適な電解質を添加することにより所望の150~450、好ましくは250~350m osmol/Lの生理学的浸透圧に調節する。好ましい電解質は、アルカリ金属塩(例えば、塩化ナトリウム、硫酸ナトリウム及び他の硫酸塩、塩化物並びにリン酸塩など)である。懸濁液は、適

油0~1重量%, 及び

レシチン中に通常知見される随伴物質40~24重量%

のリン脂質ベース(phospholipid base)0.1~20重量部を、温度10℃~80℃で水99.7~35重量部に分散させ、ホスファチジルコリン0.1~20重量部を配合し、親脂性物質0.1~25重量部を添加し、次いで必要により、懸濁液のpH値を無機または有機塩基を添加することにより5~8に調節し、必要により、懸濁液を無機及び/または有機電解質を添加することにより所望の浸透圧に調節し、次いで全部で5~80分均質化する。

本発明の方法に於いて、ホスファチジルコリンは、油含有百分の状態で、または油含有若しくは親脂性物質を含む成分中に、物質物質として添加し得る。

基礎物質は、(ホスファチジルコリンに対し)特に高濃度の随伴リン脂質を含むリン脂質混合物からなり、以下の組成:

ホスファチジルエタノールアミン15~25重量%,

ホスファチジルイノシトール15~25重量%,

ホスファチジン酸15~25重量%,

ホスファチジルコリン15~0重量%,

常のクエン酸塩またはリン酸塩緩衝液により所望の浸透圧にすることもできる。

当然、意図する配合物の目的達成を促進し且つ配合物と相溶性の他のイオン性添加剤も使用し得る。特に化粧品品の製造に於いて、乳酸の塩及びピロリドンカルボン鹽の塩を天然の保湿因子の成分として配合し得る。

懸濁液の製造温度は、配合物の物理的特性に殆ど影響を与えない。従って、室温または10~80℃の温度範囲での操作が都合が良い。これは、微生物の汚染を低減させるために通常温度範囲70~80℃を使用し得ることを意味する。所望によりこの系は、より低温またはより高温でも進行し得る。

本方法は、小胞を製造するために慣用の添加剤(例えば、コレステロール、グリセロール、リン酸ジセチルなど)を全く添加する必要がなく且つ、生理学的に相溶性の成分だけが必要であるというさらに有用な長所を有する。

基礎物質の割合、ホスファチジルコリン及び油(または他の任意の化粧品用、医薬的若しくは工業的に興味深いリン脂質物質)の割合は、以下の範囲内:

基礎物質	0.1~20.0%
------	-----------

Mauche 114(14), 531(1988)]との優秀なスキン-ケア特性を併有する。従って、記載の製品は、日々の顔及びボディのケア、特に乾燥肌のトリートメント、肌の傷の治療、及び皮膚のより深い層での最速リノール酸量の再構成に成功裏に使用し得る。

実施例で使用した基礎物質は、以下の組成を有していた(源:大豆)。

ホスファチジルエタノールアミン	20.2重量%
ホスファチジルイノシトール	19.4重量%
ホスファチジン酸	22.0重量%
ホスファチジルコリン	10.8重量%
H-アシルセファリン	2.3重量%
リソレシチン	1.0重量%未満
油	1.0重量%未満
レシチンに通常伴う他の物質	100重量%になるまでの量

実施例 1

基礎物質5g及びホスファチジルコリン(Phospholipon 90; 登録商標)7gの混合物を、高性能攪拌機(例えば、固転子-固定子ベースの溶解機-攪拌機または高圧ホモジナイザ

ホスファチジルコリン	0.0~20.0%
------------	-----------

親脂性物質(例えば、油)	0.0~25.0%
--------------	-----------

を変動し得る。

これらの表から、基礎物質だけでも小胞を製造でき、且つホスファチジルコリンを添加しなくても親脂性物質と混合し得ることが明らかである。他方、基礎物質とホスファチジルコリンの所与の割合は親脂性物質(油)の最大量に対応し、この割合が高いほど本発明の目的達成は可能となる。さらに、『画分; fractions』の形態で、即ち濃縮状態でホスファチジルコリンを添加し得るので、純物質として添加する必要性は全くないことが知見された。このような『画分』は、市販で入手可能であり、多量の油(25~75%)を含んでいる。この油成分は、通常、大豆、ヒマワリ、アザミまたは菜種油である。他方、ホスファチジルコリン及び油の『混合物; compounds』、または『画分』及び油は、これらがより取り扱い易いため添加される。

このようにして製造された化粧品配合物は、リン脂質(レシチン)と、優秀な分配及び皮膚浸透性を同時に有する化粧品で通常使用される天然油または他の親脂性高剤 [E. Lautenschläger, J. Röding及びH. Ghyzozy, Seifen, Öle, Fette,

ーなど)を使用して水62.14g中に均質化させた。次いで大豆油20gをこの懸濁液中に攪拌し、混合物をもう1度均質化し、塩化ナトリウム0.73g及び水5gを添加して、さらに均質化して生理学的浸透圧を調節した。懸濁液を濾過し、所望により、野菌性を高めるために防腐剤で処理してもよい。

このようにして形成した小胞の平均粒径は(レーザー散光法で測定して)420nmであった。

この実施例により、比較的少量のホスファチジルコリンを含む場合でさえ出来上がった配合物中に約20%の量の油を含ませることが可能であることを示している。ホスファチジルコリン量が通常使用する約半分であっても、油濃度は、従来のリボソーム濃度の6倍も高かった。

この懸濁液は、医薬及び化粧品の製造に通常使用する実質的に全種類の攪拌機を使用して製造し得る。製造した小胞は、使用した攪拌機、(5~60分であり得る)攪拌時間に依存して大きくも小さくもなる。通常小胞の粒径は、100~500nmであるが、100nm以下であってもよい。

実施例 2

基礎物質5g及びホスファチジルコリン(Phospholipos

90:登録商標)5gの混合物を、高性能攪拌機を使用して水80g中に均質分散させた。この懸濁液を少量の水酸化ナトリウムで中性(pH7)とし、マツヨイグサ油15gを混合物に添加して攪拌してもう1度均質化し、クエン酸ナトリウムによりその浸透圧を生理学的浸透圧に調節して、さらに均質化した。この懸濁液を濾過し、所望により、貯蔵性を高めるために好適な防腐剤を添加した。

平均粒径は、210nmであった(レーザー拡散法)。

実施例3

基礎物質5gの水80g中の懸濁液を、高性能攪拌機で均質化することにより製造した。この懸濁液中に、50%ホスファチジルコリン及び50%油(主成分は、アザミ油;市販名:Phosal 50 SA:登録商標)の「混合物」15gを攪拌し、混合物を少量の水酸化ナトリウムでpH5.5~7に調節し、再び均質化して、最終的に均質化しながら少量の塩化ナトリウムを添加して医薬的浸透圧に調節した。この懸濁液を濾過し、所望により、貯蔵性を高めるために好適な防腐剤で処理した。

平均粒径は、251nmであった(レーザー拡散法)。

実施例3に記載の方法では当然、「混合物」は、他の所望

ナジルコリン(Phospholipon 90:登録商標)7g、ホホバ油10g(Dragoco)及びビタミンE酢酸塩(Rhône-Poulenc)0.2gを添加した。懸濁液を、リン酸二水素カリウム0.7g、リン酸水素二ナトリウム・12水和物0.9g($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$)及び水5gの混合物で緩衝させ、再びしばらくの間均質化させた。これをpH5.5に調節した。小胞のサイズは493nmであり、浸透圧は287 m osmolであった。次いで、プロピレングリコール5g及びphenowip(NIPA)0.5gの溶液を防腐剤として添加し、キサンタンガム(Rhodigel 200:登録商標)1gを増粘剤として添加し、香料油0.1gを香料として添加した。最後に、出来上がった混合物をもう1度均質化し、製品をチューブに詰めた。

の油または活性成分濃度を達成するために、基礎物質の懸濁液に添加する前に、アザミ油、他の油または脂溶性化粧品若しくは医薬的に活性な成分で希釈してもよい。このようにして製造した懸濁液は、化粧品スキンケア配合物の以下の例に例示したように医薬的、化粧品及び工業的製品の製造に直接使用し得る。

実施例4

実施例1で得られた懸濁液のサンプル100gを真空下に配置し、激しく攪拌しながらキサンタンガム(Rhodigel 200:登録商標)0.5gで処理し、粘度が非常に高くなった場合、さらに攪拌してスキンケア製品を仕立てた。

実施例4に記載の方法の場合には当然、通常の相溶性の化粧品添加物及び活性成分(例えば、酸化防止剤、防腐剤、ゲル形成剤、粘度付与剤、香料、ビタミンなど)を添加し、当業界で公知の方法により製品としてもよい。

実施例5は、リボソームクリームの典型的製造法を例示する。

実施例5

高性能攪拌機を使用して、基礎物質5gを水64.6g中に均質分散させた。均質化を継続しながら、連続してホスファ

要約

ホスファチジルコリンと特定のリン脂質基礎物質との混合物から製造されるその小胞の膜が、脂溶性物質を特に好ましく充填する、小胞の水性懸濁液を提供する。本方法により製造した小胞懸濁液は、医薬及び化粧品組成物に使用し得る。

國際調查報告

PCT/EP 91/00267

<p>CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER in order to facilitate searching and retrieval</p> <p>IPC³ A 61 K 9/127, A 61 K 7/00</p>	
<p>CLASSIFICATION</p> <p>IPC³ A 61 K</p>	
<p>COMPARISON OF SUBJECT MATTER WITH THE PRIOR ART</p> <p>to the extent that such documents are pertinent to the Patent Claimed</p>	
<p>DOCUMENTS REFERRED TO AS RELEVANT</p>	
Category ¹	<p>Excerpt or abstract² with indication, where appropriate, of the relevant passages³</p> <p>Referred to Sheet No. 4</p>
Y	<p>FR, A. 2455458 (KUREHA KAGAKU KOSYO K.K.)</p> <p>28 November 1980</p> <p>see page 6, lines 1 - page 7, line 16;</p> <p>page 16, table 1, examples 2-6; claims</p> <p>---</p>
Y	<p>EP, A. 0095591 (A. MATTERHORN & CIE GmbH)</p> <p>7 December 1983</p> <p>see page 6, example 7; page 7, example 10</p> <p>---</p>
Y	<p>EP, A. 0199937 (LARSSON)</p> <p>18 January 1989</p> <p>see column 3, line 1 - column 5, line 16; column 7, example 5; claims 1-6</p> <p>---</p>
A	<p>EP, A. 0088046 (CIBA-GEIGY AG)</p> <p>7 September 1993</p> <p>see page 25, example 4</p> <p>---</p>
<p>¹ Second comparison of cited documents⁴</p> <p>² Document relating to the patent type of the invention is not considered to be of relevance⁵</p> <p>³ Where document is published on or after the international filing date</p> <p>⁴ Documents which may have priority over patent applied or which it may be used to substantiate the priority date of another document at other national offices (in particular)</p> <p>⁵ Document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>⁶ Document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>⁷ Document of particular relevance⁸ to the invention</p> <p>⁸ Document of particular relevance⁹ to the invention</p> <p>⁹ Document of particular relevance¹⁰ to the invention</p>	
<p>IV. CERTIFICATION</p> <p>Date of the Annual Completion of the International Search: 21st May 1991</p> <p>Date of Issuing of the International Search Report: 3 R. 07. 91</p> <p>International Searching Authority: EUROPEAN PATENT OFFICE</p> <p>Signature of Authorised Officer: P.W. MECK</p>	

Form PCT/ISA 210 (second sheet) (January 1989)

International Application No.

PCT/EP 91/00267

<p>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)</p>	
Category ¹	<p>Excerpt or abstract² with indication, where appropriate, of the relevant passages³</p> <p>Referred to Sheet No.</p>
A	<p>SOFW, volume 115, no. 18, 21 November 1988, (Augsburg, DE), R. Lautenschläger: "Kosmetische Formulierungen mit Liposomen und Phospholipiden-Umfeld und Zusammenhänge", pages 662-663; see page 663</p> <p>---</p>
P.Y	<p>WO, A. 9012565 (MATTERHORN & CIE GmbH)</p> <p>1 November 1990</p> <p>see pages 18, 19, examples 15-17</p> <p>---</p>

Form PCT/ISA 210 (second sheet) (January 1989)

國際調查報告

EP 9100267

SA 44444

This section lists the patent family members relating to the patent document cited in the above-mentioned international search report. The numbers are as contained in the European Patent Office EPO file as of 21/05/91. The European Patent Office is not responsible for these publications which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family (country)	Publication date
FR-A- 2455458	28-11-80	JP-B- 2040644	12-09-90
		JP-A- 58153713	28-11-80
		CA-A- 1142656	29-03-83
		DE-A- 3016976	13-11-80
		GB-A, B 2050287	07-01-81
EP-A- 0095591	07-12-83	DE-A- 3218027	17-11-83
		JP-A- 58206897	03-12-83
		US-A- 4482474	13-11-84
EP-A- 0299937	18-01-89	SE-C- 457933	08-06-89
		JP-A- 1061421	08-03-89
		SE-B- 8457933	13-02-89
EP-A- 0088046	07-09-83	AU-B- 558810	12-02-87
		AU-A- 1149083	28-08-83
		CA-A- 1215215	17-03-87
		DE-A- 3374837	21-01-88
		US-A- 4619794	28-10-86
		JP-A- 58152812	10-09-83
WO-A- 9012565	01-11-90	None	

EP 9100267

For more details about this patent see Official Journal of the European Patent Office, No. 13/92

第1頁の続き

②Int. Cl.⁸

識別記号

庁内整理番号

A 61 K 7/00

E

9165-4C

W

9165-4C

7/48

9051-4C

9/127

F

7329-4C

47/24

D

7433-4C

②発 明 者 レーディング, ヨアヒム

ドイツ連邦共和国、デー-5000・ケルン・1、バイセンブルガーシ
ュトラーセ・33

②発 明 者 ギツイー, ミクロス

ドイツ連邦共和国、デー-5000・ケルン・41、イム・ラブスフェル
ト・23